Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut
an der Universität Düsseldorf
— Klinische Abteilung —
Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

Verlaufsstudie zum Vorkommen von Inselzellantikörpern bei Kindern mit Typ I Diabetes mellitus

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Angelika Pucknus

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0095

Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut
an der Universität Düsseldorf
- Klinische Abteilung -

Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries

Verlaufsstudie zum Vorkommen von Inselzellantikörpern bei Kindern mit Typ I Diabetes mellitus.

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Angelika Pucknus

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Kolb
Korreferent
gez.: Prof. Dr. Schneider

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Genetik	1
1.2.	Immunologische Mechanismen	2
1.2.1.	Histopathologie	2
1.2.2.	Autoantikörper	2
1.2.2.1.	Inselzellantikörper	2
1.2.2.2.	Inselzelloberflächenantikörper	3
1.2.3.	Infektionen	3
2.	MATERIAL UND METHODEN	7
2.1.	Patienten	7
2.2.	Antigenes Substrat	7
2.3.	Einfache indirekte Immunfluoreszenztechnik	8
2.3.1.	Die Technik	9
2.3.1.1.	Die Herstellung der Verdünnungsreihe	9
2.3.1.2.	Die Durchführung der einfachen indirekten Methode	9
2.3.1.3.	Verwendete Reagenzien	1o
2.4.	Kontrollen	11
2.5.	Die Beurteilung der Präparate	11
2.6.	Ausrechnungen	12
2.6.1.	Die Berechnung des geometrischen Mittelwertes	12
2.6.2.	Statistische Methoden	12
2.6.3.	Graphiken	12
3.	ERGEBNISSE	13
3.1.	Das Manifestationsalter der untersuchten Kinder	13
3.2.	Die Untersuchung der Seren auf Inselzellantikörper	14

		Seite
3.2.1.	Kontrollen vor Beginn der Arbeit	14
3.2.2.	Prävalenz und Persistenz der Inselzellantikörper bei Kindern mit einem Typ I Diabetes	14
3.2.3.	ICA-Titerbestimmungen	23
3.2.4.	Individuelle Kurvenverläufe	3o
4.	DISKUSSION	39
4.1.	Inselzellantikörper	39
4.2.	HLA-Antigene	44
4.3.	Das Manifestationsalter	5o
5.	ZUSAMMENFASSUNG	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	53

1. EINLEITUNG

Bei dem juvenilen Insulinmangeldiabetes (Typ I Diabetes) handelt es sich in Ätiologie und Pathogenese um ein heterogenes Stoffwechselsyndrom. Folgende Grundzüge für dieses Krankheitsbild sind heute bekannt:

1.1. Genetik

Zahlreiche Untersuchungen haben eine Assoziation des Typ I Diabetes mit bestimmten HLA - Phänotypen gezeigt (die Gene der HLA - Region, auf dem Chromosom Nr. 6 lokalisiert, kontrollieren den Histokompatibilitätstyp, sowie die humorale und zelluläre Immunantwort).

Bei 8o % der Patienten mit Typ I Diabetes finden sich ganz bestimmte HLA - Haplotypen (67). Es sind die HLA - Typen A 1/B 8/Dw 3/DR 3 und A 2/B 15/Cw 3/Dw 4/DR 4. Die Assoziationen der Krankheit mit HLA DR 3 und DR 4 sind enger als mit den entsprechenden B - Allelen (4, 15, 69, 77, 81).

Die HLA - B 8 und/oder -DR 3 Antigen Häufigkeiten sind nicht nur bei Patienten mit Typ I Diabetes sondern auch bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen erhöht, hingegen ist eine erhöhte Prävalenz der Antigene B 15 und/oder B 18 und/oder DR 4 spezifisch für den Typ I Diabetes (15).

Das relative Risiko, an einem Typ I Diabetes zu erkranken, ist für HLA - B 8/B 15 und HLA - DR 3/DR 4 Heterozygote bedeutend höher als für homozygote Träger dieser HLA - Antigene (1, 4, 15, 2o, 69).

1.2. Immunologische Mechanismen

1.2.1. Histopathologie

Bei 6o - 8o % der Kranken ist während 6 bis 8 Monaten nach Manifestation des Typ I Diabetes eine Insulitis (63), d.h. eine Lymphozyteninfiltration in und um die Inseln des Pankreas nachweisbar (33, 79).

1.2.2. Autoantikörper

1.2.2.1. Inselzellantikörper (Islet - Cell Antibodies, ICA)

Antikörper, gegen die Inselzellen des Pankreas gerichtet, wurden erstmals 1974 (7, 59) bei Patienten mit Polyendokrioopathien beschrieben. Lendrum et al (51) widerlegten 1975 die Annahme, daß ICA nur bei Patienten mit zusätzlichen Autoimmunkrankheiten auftreten.

Inzwischen haben zahlreiche Untersuchungen ergeben, daß bei 65 - 85 % der Typ I Diabetiker Inselzellantikörper zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisbar sind (44, 49, 5o, 54, 56). Die Prävalenz sinkt im 3. bis 5. Jahr der Erkrankung auf 2o - 4o %, jenseits des 1o. Jahres auf 5 - 15 % (11).

1o - 2o % nicht Insulinpflichtiger Diabetiker haben Inselzellantikörper (22). Man vermutet in dem Vorhandensein von ICA, insbes. Komplement bindender Inselzellantikörper einen Hinweis für einen späteren Insulinmangeldiabetes.

Bei Nichtdiabetikern beträgt die ICA-Inzidenz o,1 - 2 % (5o, 51, 54).

Inselzellantikörper gehören der IgG-Klasse an. Sie reagieren mit mikrosomalen Strukturen im Zytoplasma aller endokrinen Zellen der Inseln (1o.) Ein Teil von ihnen bindet Komplement (5, 11, 75).

1.2.2.2. Inselzelloberflächenantikörper (Islet cell surface antibodies, ICSA)

Inselzelloberflächenantikörper reagieren mit Oberflächenstrukturen der B - Inselzellen menschlicher Insulinomzellen, fötalem Inselgewebe, aber auch mit tierischen Inseln (z.B. Ratte), d.h. sie sind nicht speziesspezifisch (24, 55, 72). Sie gehören der Klasse der IgG an.

ICSA findet man bei 3o - 6o % der Typ I Diabetiker zum Zeitpunkt der Manifestation. Ihre Persistenz ist ähnlich der der Inselzellantikörper. ICA und ICSA kommen unabhängig voneinander oder kombiniert bei Patienten mit einem Typ I Diabetes vor (56).

1976 beschrieben Bottazzo und Lendrum (9) isoliert gegen die A- oder D - Zellen der Insel gerichtete Autoantikörper bei 1,5 % diabetischer Patienten wie auch bei Gesunden.

1.2.3. Infektionen

Eine Beziehung zwischen der Manifestation eines Typ I Diabetes und bestimmten Jahreszeiten in Verbindung mit einem erhöhten Titer neutralisierender viraler Antikörper (bes. Coxsackie Gruppe B, Typ 4) konnte verschiedentlich nachgewiesen werden (16, 26, 3o, 38, 73).

Die direkte Beziehung zwischen einer Virämie und Diabetes zeigten 1976 Beobachtungen von Gladisch et al (35): Ein 5 Jahre altes Mädchen erkrankte 21 Tage nach dem postoperativen Verschluß eines Vorhofseptumdefektes akut an einem Insulinabhängigen Diabetes. Sie verstarb im hyperosmolaren Coma diabeticum. Die Sektion ergab, daß das Inselgewebe weitgehend nekrotisch war und die Mehrzahl der Langerhansschen Inseln lymphozytäre Infiltrationen aufwiesen. Mittels Immunfluoreszenz konnten intrazelluläre Coxsackie B 4 Antigene im Inselgewebe nachgewiesen werden, der Antikörpertiter gegen Coxsackie B 4 war erhöht.

1979 beschrieben Yoon et al (86) den Fall eines 1o Jahre alten Jungen, der 1o Tage nach Manifestation der Symptome eines Diabetes in einer Ketoacidose verstarb. Post mortale Untersuchungen des Pankreas ergaben eine Insulitis und eine B - Zellen Nekrose. Ein Coxsackie B 4 Virus wurde isoliert, das, in eine Maus überimpft, bei dem Tier zu einer Hyperglykämie, einer Insulitis und einer Zerstörung der B - Zellen führte.

198o berichteten Champsaur et al (12) den Fall eines 16 Monate alten Kindes, daß an einer Coxsackie B 5 Infektion erkrankt war und wenige Tage später an einem Diabetes erkrankte. Diese Viren, isoliert aus den Fäzes des Kindes, produzierten nach Überimpfung auf eine Maus bei dem Tier pathologische Glukose Toleranz Teste.

Oft gehen Wochen oder Monate der klinischen Erscheinung eines Diabetes virale Infektionen wie Mumps, Parotitis, Röteln, infektiöse Hepatitis, Influenza, infektiöse Mononukleose voraus (17, 18, 83, 85).

Helmke et al (39) beobachteten bei einem Kind, das an Mumps erkrankt war persistierende Inselzellantikörper. 3 Wochen nach der Infektion bekam das Kind einen Diabetes. Weitere Untersuchungen ergaben, daß 14 von 3o an Mumps erkrankten Kindern Inselzellantikörper hatten. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Mumps Antikörpertiter und dem ICA-Titer. Bei Kindern, die eine Infektion mit Coxsackie-, Echo- und Adenoviren hatten, an Röteln und Masern erkrankt waren konnten keine Inselzellantikörper gefunden werden.

Jenson et al (47) untersuchten Pankreasgewebe von 25o Kindern, die an verschiedenen Virusinfektionen erkrankt, verstorben waren. 28 der 25o Kinder hatten pathologische Veränderungen in den Langerhansschen Inseln. Eine Zerstörung der B - Zellen und eine akute/chronische entzündliche Infiltration in den Inseln wurde in den Fällen mit einer Coxsackie Infektion gefunden.

Keinen Zusammenhang zwischen Coxsackie Virus Infektionen und Diabetes ergaben Untersuchungen von Hierholzer (41) und Dippe (23).

Eine hohe Diabetes-Prävalenz wurde bei Kindern mit kongenitalen Röteln beobachtet (29, 62, 7o).

Für das Zustandekommen eines Typ I Diabetes scheinen genetische (HLA und nicht HLA gekoppelt) und exogene/peristatische Faktoren verantwortlich zu sein. So geht man davon aus, daß das Risikogen HLA - DR 3 (15 - 2o % der Typ I Diabetiker) für endokrine Autoimmunprozesse prädisponiert. Das HLA - DR 4 Risikogen (3o - 35 % der Typ I Diabetiker) eine Sensibilität gegenüber Virusinfektionen bedingt.

Circa 4o % aller Patienten sind HLA - DR 3 und -DR 4 positiv. Ihr Risiko an einem Typ I Diabetes, infolge des Zusammenwirkens einer Virusinfektion und organspezifischer Autoimmunprozesse zu erkranken ist besonders groß (4).

Unter Berücksichtigung genetischer und immunologischer Heterogenität wird der insulinabhängige Diabetes in folgende Gruppen untergliedert (8, 45, 66):

Typ I a - charakterisiert durch eine virale (?) Atiologie. Es besteht keine Beziehung zu anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen. Die Produktion von Inselzellantikörpern ist nur vorübergehend. Der ICA-Titer ist niedrig.

Typ I b - charakterisiert durch eine Verbindung mit anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen, einer hohen Inzidenz anderer Autoantikörper, hohen und persistierenden Inselzellantikörpertitern.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten

Seren von 667 insulinabhängigen diabetischen Kindern wurden aus dem gesamten Gebiet der Bundesrepublik Deutschland erhalten. Die Sammlung der Serenproben und ihre weitergehende Analyse ist Bestandteil des Teilprojektes B 4 (Projektleiter Prof. Dr. D. Grüneklee) des Sonderforschungsbereiches 113, "Diabetesforschung Düsseldorf".

Das Alter der untersuchten Kinder lag zwischen 1 und 17 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 9,5 Jahre. 345 der Kinder waren Jungen, 322 Mädchen.

Die erste Blutabnahme erfolgte innerhalb 8 Wochen nach Manifestation des Typ I Diabetes. Weitere Blutabnahmen der betreffenden Kinder erfolgten 4 Wochen, 3, 5, 7, 12 und 24 Monate nach der ersten Blutprobe.

In dieser Arbeit wurden die Blutabnahmen 1, 4, 5, 6 und 7 verwendet, das entspricht den Zeitpunkten 8 Wochen, 5, 7, 12 und 24 Monate nach Manifestation der Erkrankung.

Die Seren wurden bei -20^{o} C aufbewahrt.

2.2. Antigenes Substrat

Zur Untersuchung der Seren auf Antikörper gegen das endokrine Pankreas wurde Pankreasgewebe eines frisch verstorbenen Nierenspenders der Blutgruppe O verwendet. Da das Drüsengewebe des Pankreas Blutgruppensubstanzen sezerniert, kann es bei der Verwendung eines Gewebes der

Blutgruppe A oder B zu einer zusätzlichen und damit störenden Fluoreszenz kommen (8).

Der Gewebespender war kein Diabetiker.

Das Gewebe wurde in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und gelagert. Zur Verarbeitung wurden im Kryostaten bei -20° C Gewebeschnitte von 5 µm Dicke hergestellt, die auf saubere, fettfreie Objektträger aufgenommen wurden. Die Schnitte wurden bei -70° C aufbewahrt.

2.3. Einfache indirekte Immunfluoreszenztechnik

Zum Nachweis von Inselzellantikörpern, die gegen mikrosomale Strukturen im Zytoplasma der Inselzellen des Pankreas gerichtet sind, wird das zu untersuchende Patientenserum auf Gewebeschnitte, die das Antigen enhalten (Pankreas) aufgetragen.

Während einer Inkubationszeit binden sich evtl. im Serum vorhandene Inselzellantikörper mit den homologen Antigenen, d.h. den zytoplasmatischen Strukturen der Inselzellen des Pankreasgewebes. Der entstandene spezifische Immunkomplex wird mit einem gegen den Inselzellantikörper gerichteten fluoreszenzmarkierten Antikörper (Anti-Human-Immunglobulin-Serum) sichtbar gemacht.

Alle Seren wurden unverdünnt auf das Vorhandensein von Inselzellantikörpern untersucht. Von 132 ICA-positiven Seren wurde der Antikörpertiter, d.h. der reziproke Wert der letzten Verdünnung bei der die Inselzellantikörper im Fluoreszenztest noch sichtbar waren, bestimmt.

2.3.1. Die Technik

2.3.1.1. Die Herstellung der Verdünnungsreihe

In 8 Mikrogefäße wurden je o,o5 ml PBS - Puffer (phosphate buffered saline) pipettiert. Anschließend wurde in das erste Gefäß o,o5 ml unverdünntes Patientenserum gegeben. Nach gründlichem Mischen wurden je o,o5 ml überpipettiert. Es entstand eine geometrische Verdünnungsreihe mit der Endverdünnung 1 : 128.

2.3.1.2. Die Durchführung der einfachen indirekten Methode

Die unfixierten Schnitte wurden 1o Min. unter einem kalten Fön getrocknet. Anschließend wurden sie mit o,o5 ml Serum bzw. Serumverdünnung überschichtet und 45 Min. in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur inkubiert. Das Serum wurde vorsichtig mit PBS - Puffer abgespült. Die Objektträger wurden in Küvetten mit PBS - Puffer gegeben und 15 Min. unter mechanischer Hin- und Herbewegung gewaschen. Dabei wurde der Puffer nach 3, 5 und 7 Min. erneuert. Nicht spezifisch gebundene Antikörper wurden so entfernt. Anschließend wurden die Objektträger kurz getrocknet und jedes Präparat mit o,o5 ml FITC (Fluorescein-Isothiocyanat)-konjugiertem Anti - Human - IgG Serum überschichtet. Es erfolgte eine erneute Inkubation für 3o Min. in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur, danach ein weiterer Waschvorgang.

Abschließend wurden die nassen Schnitte mit Glyzerin-Puffer luftblasenfrei mit einem Deckgläschen eingedeckt (42).

2.3.1.3. Verwendete Reagenzien

1. Phosphat - gepufferte Saline (PBS)

   Stammlösung:
   8 g NaCl
   o,2 g KCL
   1,44 g Na_2HPO_4 x 2 H_2O
   o,2 g KH_2PO_4

   auf 1 L mit a. bidest auffüllen
   pH 7,2 - 7,4

   Gebrauchslösung: Die Stammlösung wurde 1 : 5 mit a. bidest verdünnt.

2. Glyzerin - Puffer

   o,16 g Na_2CO_3

   o,72 g $NaHCO_3$

   in 1oo ml a. bidest lösen
   9oo ml Glyzerin
   der pH - Wert wurde auf ca. 8,8 mit NaOH eingestellt.

3. Anti-Immunglobulinserum
   Fluorescein - Isothiocyanat (FITC) - konjugiertes Schaf - Anti - Human - IgG-Serum (Wellcome Research Laboratories, Beckenham/England) wurde zur Anwendung 1 : 1o mit PBS verdünnt.

2.4. Kontrollen

Die bei jedem Arbeitsgang mitgeführten Kontrollen:

1. Eine Kochsalzkontrolle (Inkubation mit NaCl) zur Prüfung des Gewebeschnittes in bezug auf seine Autofluoreszenz.

2. Eine Normalserumkontrolle (Inkubation mit Normalserum, ICA negativ) zur Erfassung unspezifischer Fluoreszenz infolge unspezifischer Bindung von Antikörpern.

3. Eine Positivkontrolle (Inkubation mit einem ICA positiven Serum).

2.5. Die Beurteilung der Präparate

Die Schnitte wurden mit einem Leitz Orthoplan Fluoreszenzmikroskop mit Auflichtilluminator untersucht.

Das Okular hatte eine 12,5-fache Vergrößerung. Folgende Objektivvergrößerungen wurden verwendet: 1o-, 25- und 4o-Oel Fluoreszenz. Es wurde mit "Leitz Immersionsöl für Fluoreszenz Mikroskopie, PBC frei" gearbeitet.

Verwendeter Filter: Bandpaßfilter 546/14.

Da die Inselzellantikörper mit allen endokrin aktiven Zellen der Langerhansschen Inseln reagieren, ergab sich eine uniforme zytoplasmatische Fluoreszenz. Die Helligkeit der fluoreszierenden Inseln war in den verschiedenen Seren unterschiedlich intensiv.

2.6. Ausrechnungen

2.6.1. Die Berechnung des geometrischen Mittelwertes

erfolgte nach der Formel

$$\log x_g = \frac{1}{n} \sum_{i:1}^{n} \log x_i$$

$$x_g = \sqrt[n]{x_1 \; x_2 \; x_3 \cdots x_n}$$

2.6.2. Statistische Methoden

Der statistische Vergleich der HLA - Phänotyphäufigkeiten bei den Patienten wurde über den Standard-X^2-Test durchgeführt (42).

Die statistischen Signifikanzangaben beruhen auf der 5 %-Grenze, d.h. $p < o,o5$.

2.6.3. Graphiken

Die Graphiken wurden zum Teil mit dem "Hewlett Packard 9845 B" angefertigt. Das erforderliche Programm wurde freundlicherweise von Herrn Dipl. Ing. A. Morguet entworfen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Das Manifestationsalter der untersuchten Kinder

Die Altersverteilung der 667 untersuchten Typ I Diabetiker zeigte zwei Häufigkeitsgipfel: 6 und 11 - 12 Jahre.
Das Hauptmanifestationsalter der 322 Mädchen war 11 Jahre, das der 345 Jungen 12 Jahre (Abb. 1).

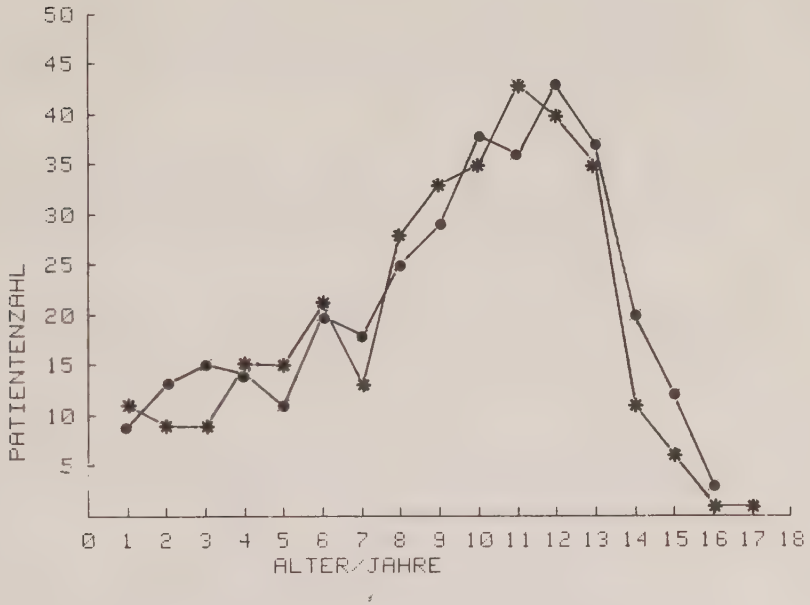

Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Typ I Diabetiker.

●——● Jungen
✱——✱ Mädchen

3.2. Die Untersuchung der Seren auf Inselzellantikörper

3.2.1. Kontrollen vor Beginn der Arbeit

1. Vier identische Proben wurden 4 mal im Abstand von je 1 Woche getestet.
2. 4 mal aufgetaute, sonst identische Proben wurden in ihren Ergebnissen verglichen.

Die Ergebnisse zeigten, daß der Antikörpertiter durch Lagerung bzw. Auftauen der Seren nicht erkennbar beeinflußt wurde.

3.2.2. Prävalenz und Persistenz der Inselzellantikörper bei Kindern mit einem Typ I Diabetes

Innerhalb 2 Monate nach Manifestation des Typ I Diabetes konnten im Serum von 581 (87,1 %) der 667 untersuchten Kinder Inselzellantikörper nachgewiesen werden.

Von 322 Mädchen (Durchschnittsalter 8,8 Jahre) waren 284 (88,2 %) ICA-positiv. Von 345 Jungen (Durchschnittsalter 9,3 Jahre) waren 297 (86,1 %) ICA-positiv.

86 (12,9 %) der Untersuchten waren ICA-negativ: 38 (11,8 %) Mädchen (Durchschnittsalter 1o,9 Jahre) und 48 (13,9 %) Jungen mit einem mittleren Manifestationsalter von 8,8 Jahren.

Die absolute und prozentuale Verteilung ICA-positiver und ICA-negativer Patienten bezüglich Geschlecht und Alter ist in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

	Alter (Jahre)	männlich n	(%)	weiblich n	(%)	insgesamt n	(%)	
Gesamtkollektiv	1 - 17	345	(51,7)	322	(48,3)	667	(1oo)	
ICA-positive Kinder		297	(86,1)	284	(88,2)	581	(87,1)	
	0 - 4	44	(14,9)	4o	(14,1)			
	5 - 9	94	(31,6)	1oo	(35,2)			
	1o - 15	156	(52,5)	144	(5o,7)			
	16	3	(1,o)					
Durchschnittsalter		9,3	(± 3,7)	8,8	(± 3,4)	9,1	(± 3,6)	Jahre
Modalwert		12		11		11		Jahre

Tab. 1: Die ICA-Prävalenz zu Beginn der Erkrankung.
Die Blutabnahme erfolgte innerhalb 8 Wochen nach Manifestation des Typ I Diabetes.
Modalwert = der in der Verteilung am häufigsten vorkommende Meßwert.

	Alter (Jahre)	männlich n	(%)	weiblich n	(%)	insgesamt n	(%)	
ICA-negative Kinder		48	(13,9)	38	(11,8)	86	(12,9)	
	o - 4	7	(14,6)	4	(1o,6)			
	5 - 9	14	(29,2)	7	(18,4)			
	1o - 15	27	(56,2)	25	(65,8)			
	16			1	(2,6)			
	17			1	(2,6)			
Durchschnittsalter		8,8	(± 3,7)	1o,9	(± 3,9)	9,7	(± 3,9)	Jahre
Modalwert		11		13		13		Jahre

1. Fortsetzung der Tabelle 1

Alle untersuchten Kinder

	Alter (Jahre)	männlich n (%)	weiblich n (%)	insgesamt n (%)	ICA-positive Kinder männlich n (%)	weiblich n (%)	insgesamt n (%)
Gesamtkollektiv	1 - 17	345 (51,7)	322 (48,3)	667 (1oo)	297 (86,1)	284 (88,2)	581 (87,1)
	0 - 4	51 (14,8)	44 (13,7)	95 (14,2)	44 (14,8)	4o (14,1)	84 (14,4)
	5 - 9	1o8 (31,3)	1o7 (33,2)	215 (32,2)	94 (31,6)	1oo (35,2)	194 (33,4)
	1o - 15	183 (53,o)	169 (52,5)	352 (52,8)	156 (52,5)	144 (5o,7)	3oo (51,6)
	15	3 (o,9)	1 (o,3)	4 (o,6)	3 (1,o)		3 (o,6)
	17		1 (o,3)	1 (o,1)			

2. Fortsetzung der Tabelle 1: Der Anteil der ICA-positiven Jungen und Mädchen in jeder Altersklasse.

Von 266 Patienten (45,8 % des ursprünglichen Kollektivs) wurde eine Serumprobe 12 Monate nach Manifestation der Krankheit zur Untersuchung erhalten. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 211 Patienten (79,3 %) ICA-positiv. Ursprünglich waren 237 Kinder ICA-positiv (89 %). 26 (10,9 %) ursprünglich ICA-positiver Kinder waren inzwischen ICA-negativ geworden (Tab. 2).

29 Kinder waren bereits zu Beginn ihrer Erkrankung ICA-negativ gewesen, das hatte sich im Verlauf der 12 Monate nicht geändert.

	männlich n (%)	weiblich n (%)	insgesamt n (%)
Gesamtkollektiv	121	116	237
ICA-positive Kinder	1o5 (86,8)	1o6 (91,4)	211 (89,1)
ICA-negativ geworden	16 (13,2)	1o (8,6)	26 (1o,9)

Tab. 2: Das Ergebnis der ICA-Bestimmung ursprünglich ICA-positiver Kinder nach 1 Jahr der Erkrankung.

Die Inselzellantikörperpersistenz betrug 89 % (Tab. 3).

	ICA-positiv (1. Untersuchung)	ICA-positiv (2. Untersuchung)	Persistenz (%)
männlich	121	1o5	86,8
weiblich	116	1o6	91,4
insgesamt	237	211	89,9

Tab. 3: Die ICA-Persistenz nach 1 Jahr der Erkrankung.

24 Monate nach Abnahme der ersten Blutprobe konnte noch bei 39 (42,4 %) von 92 ursprünglich ICA-positiven Patienten Inselzellantikörper nachgewiesen werden (23 von 48 Mädchen (47,9 %) und 16 von 44 Jungen (36,4 %)). 53 Kinder (57,6 %) waren im Verlauf der 2 Jahre ICA-negativ geworden (25 Mädchen, 28 Jungen), 32 dieser Patienten innerhalb der letzten 12 Monate (Tab. 4). Das bedeutet eine Persistenz der Inselzellantikörper in 42.4 % der Fälle (Tab. 5).

	männlich n	(%)	weiblich n	(%)	insgesamt n	(%)
Gesamtkollektiv	44		48		92	
ICA-positive Kinder	16	(36,4)	23	(47,9)	39	(42,4)
ICA-negativ geworden	28	(63,6)	25	(52,1)	53	(57,6)

Tab. 4: Das Ergebnis der ICA-Bestimmung bei 92 ursprünglich ICA-positiven Kindern nach 2 Jahren Krankheit.

	ICA-positiv (1. Untersuchung)	ICA-positiv (nach 2 Jahren)	Persistenz (%)
männlich	44	16	36,4
weiblich	48	23	47,9
insgesamt	92	39	42,4

Tab. 5: Die ICA-Persistenz nach 2 Jahren der Erkrankung.

Die Prävalenz und Persistenz der Inselzellantikörper war bei Jungen und Mädchen sehr ähnlich (Abb. 2).

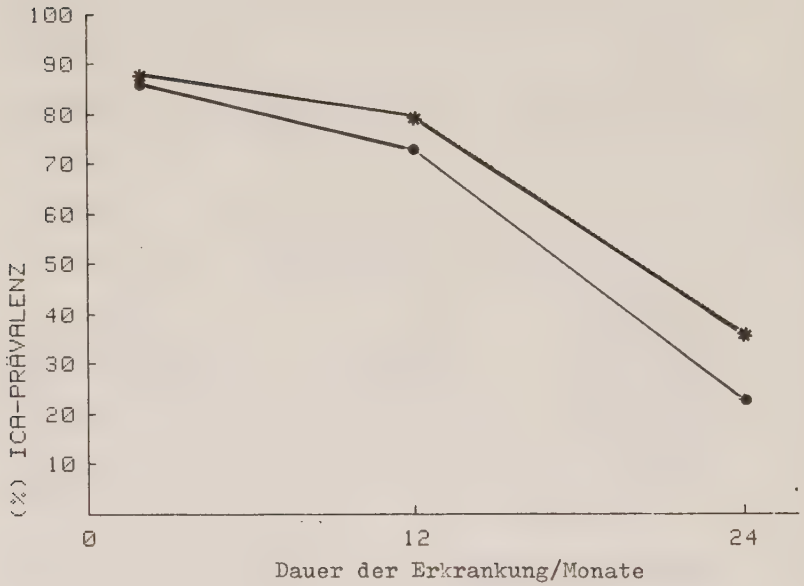

Abb. 2: ICA-Prävalenz und Persistenz im Verlauf von 24 Monaten nach Manifestation eines Typ I Diabetes.

- ● Jungen
- ✱ Mädchen

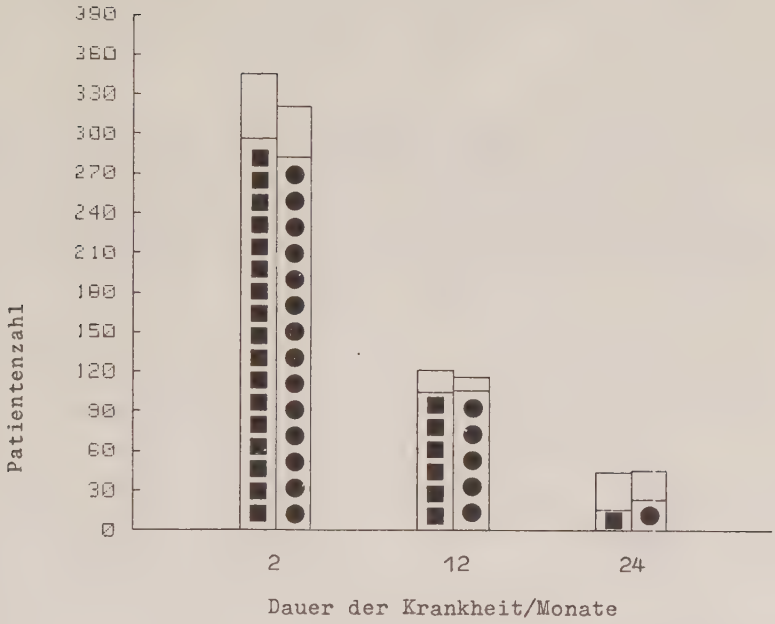

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung ICA-positiver und ICA-negativer Jungen und Mädchen im Verlauf von 2 Jahren.

■ ICA-positiv, männlich
● ICA-positiv, weiblich
□ ICA-negative Jungen bzw. Mädchen

Wie die Abbildung 3 zeigt, war die ICA Prävalenz zu Beginn der Erkrankung hoch: 297 Jungen und 284 Mädchen gegenüber 48 Jungen und 38 Mädchen, die ICA-negativ waren. 12 Monate später hatte sich der positive ICA Status bei 1o5 Jungen und 1o6 Mädchen nicht verändert. Nach 2 Jahren waren noch 16 der Jungen und 23 der Mädchen des Kollektivs ICA-positiv.

Die Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung der untersuchten ICA-positiven und ICA-negativen Kinder. In der ICA-positiven Gruppe gab es einen Manifestationsgipfel bei 6 Jahren und bei 11/12 Jahren. Bei den ICA-negativen Kindern lag eine Häufung der Manifestation bei 1o Jahren und bei 12/13 Jahren.

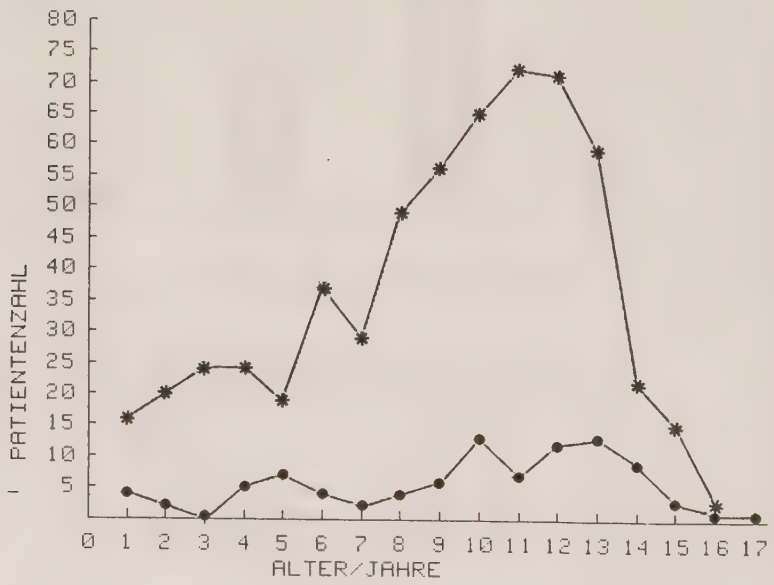

Abb. 4: Altersverteilung der untersuchten ICA-positiven und ICA-negativen Kinder

* ICA-positiv
• ICA-negativ

Patienten, die ursprünglich ICA-negativ waren wiesen in keinem Fall im Verlauf der 24-monatigen Beobachtung später im Serum Inselzellantikörper auf.

3.2.3. ICA-Titerbestimmungen

Von 132 Kindern (68 Jungen, 64 Mädchen) wurde der Inselzellantikörpertiter zu Beginn ihrer Erkrankung bestimmt.

Der Titer umfaßte Werte von 1 bis 128, der häufigste Wert betrug 8. Der durchschnittliche Titerwert der Jungen war 1o und bei den Mädchen 11. Der häufigste Wert der männlichen Patienten war 4, der der weiblichen 8.

Bei 126 dieser Kinder konnte nach 12 Monaten Krankheit wieder der ICA-Titer bestimmt werden. Der durchschnittliche Titer war jetzt 5, der häufigste Wert 4.

7 Kinder waren inzwischen ICA-negativ geworden: 4 Jungen mit einem Ausgangstiter von 4 und 3 Mädchen mit einem Anfangswert von 2,5.

Im Verlauf von 12 Monaten hatte sich bei 24 Kindern (19 %) die Titerhöhe nicht geändert. Bei 69 Kindern (54,8 %) war der Titer um 1 Stufe, bei 19 Kindern (15,1 %) um 2 Stufen und bei 4 Kindern (3,2 %) um mehr als 2 Stufen gefallen. 7 Kinder (5,5 %) waren ICA-negativ geworden. Bei 3 Kindern (2,4 %) war der Titer nach 1 Jahr um 1 Stufe angestiegen.

	n	Zeit (Monate)	Titer	Titerabfall (%)	
männlich	68	2	1o,1		
	42	5	9,7	↓ 3,4	
	42	7	8	↓17,9	total:
	66	12	5,2	↓35	↓ 48,5
weiblich	64	2	1o,9		
	39	5	1o,1	↓ 7,3	
	47	7	9	↓1o,9	total:
	6o	12	6,1	↓43,3	↓ 53,2

Tab. 6: Das Ergebnis der Inselzellantikörpertiterbestimmung im Verlauf von 12 Monaten nach Erkrankungsbeginn.

Wie aus der Tabelle 6 und der Abbildung 5 zu ersehen ist, war der Titerabfall in den ersten 5 Monaten nach Beginn der Erkrankung gering. Nach 7 Monaten war der Titer um 18 bzw. 11 % abgefallen, der Abfall verstärkte sich in den folgenden 5 Monaten und betrug am Ende des ersten Jahres der Krankheit bei den Jungen 48,5 % und bei den Mädchen 53,2 %.

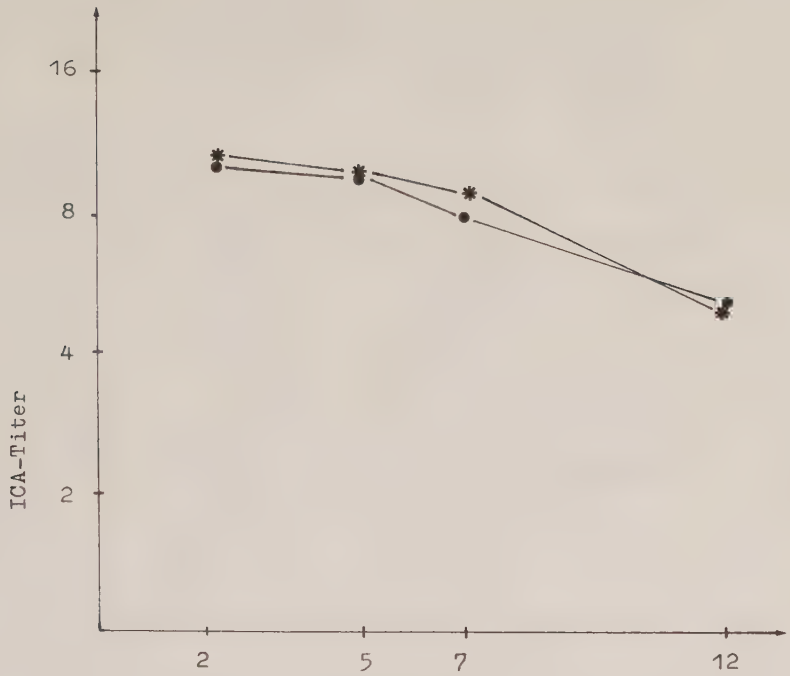

Abb. 5: Der ICA-Titerverlauf im ersten Jahr der Krankheit.
●—● 68 - 66 Jungen
✱—✱ 64 - 6o Mädchen

Bei 77 Kindern konnte der Inselzellantikörpertiter über einen Verlauf von 24 Monaten beobachtet werden. 33 dieser Patienten waren am Ende der 2 Jahre noch ICA-positiv. Der durchschnittliche Titer betrug bei den Jungen 16 (der häufigste Wert: 32) mit einem Ausgangstiter in der ersten

Blutprobe von 27, bei den Mädchen war der durschnittliche Titer nach 24 Monaten 11 (der häufigste Wert 16) mit einem Ausgangstiter von 23. Das bedeutet einen Titerabfall von 41 % bei den Jungen und 5o % bei den Mädchen (Tab. 7 und Abb. 6).

	n	Zeit (Monate)	Titer	Titerabfall (%)	
männlich	13	2	27,3		
	9	5	2o,2	↓26	
	1o	7	27,8	-	
	12	12	19	↓31,7	total:
	13	24	16	↓15,8	↓41,4
weiblich	2o	2	22,6		
	1o	5	17,1	↓24,2	
	15	7	19,2	-	
	18	12	17,3	↓1o,2	total:
	2o	24	11,3	↓34,5	↓5o

Tab. 7: Das Ergebnis der ICA-Titerbestimmung im Verlauf von 2 Jahren bei Kindern, die über eine Zeit von 24 Monaten ICA-positiv waren.

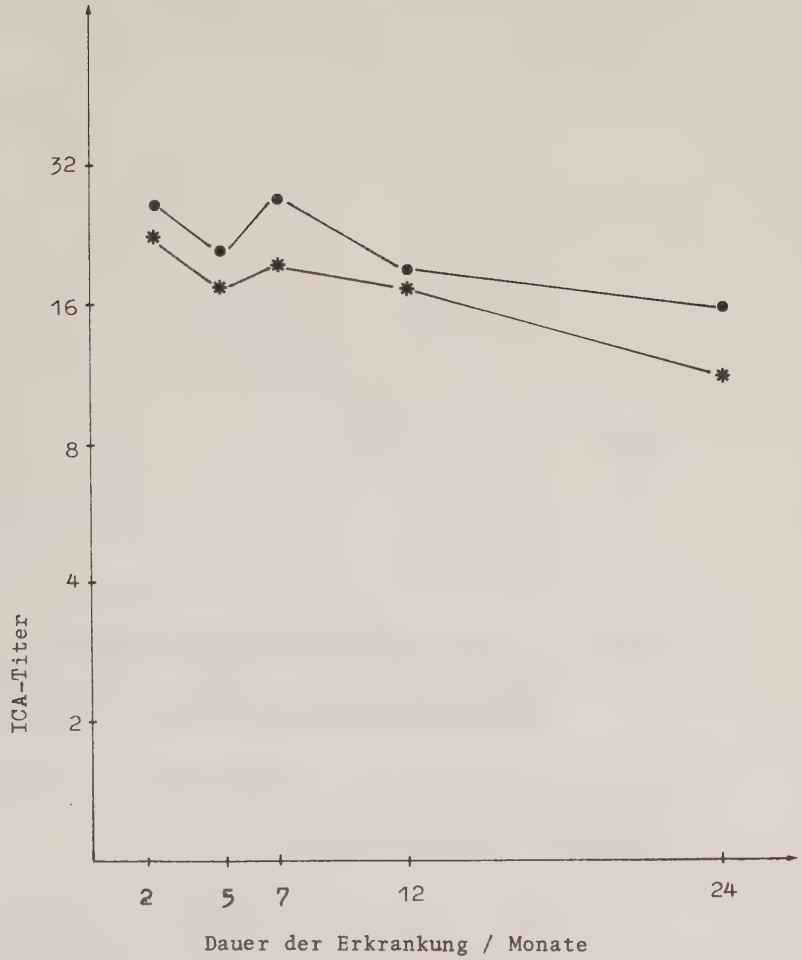

Abb. 6: Der ICA-Titerverlauf über einen Zeitraum von 2 Jahren.

●—● 13 Jungen

✱—✱ 2o Mädchen

44 (57,1 %) Kinder waren inzwischen ICA-negativ geworden: 22 Jungen mit einem Anfangstiter von 6 und 22 Mädchen mit einem Anfangstiter von 9 (Tab. 8 und Abb. 7).

	n	Zeit (Monate)	Titer	Titerabfall (%)	
männlich	22	2	6,5		
	13	5	6,1	↓ 5,4	
	19	7	5,3	↓12,7	
	19	12	2,6	↓51,8	total:
	22	24	negativ		↓ 6o,2
weiblich	22	2	9		
	17	5	5,3	↓41	
	19	7	3,9	↓25	
	2o	12	3,2	↓18,5	total:
	22	24	negativ		↓ 63,9

Tab. 8: Das Ergebnis der ICA-Titerbestimmung über eine Zeit von 2 Jahren bei Kindern, die 24 Monate nach Erkrankungsbeginn ICA-negativ geworden waren.

Nach 2 Jahren gab es bei 11 Kindern (33,3 %) keine Veränderung in der ICA-Titerhöhe.

Bei 14 Kindern (42,4 %) war der Titer um 1 Stufe, bei 4 Kindern (12,1 %) um 2 Stufen und bei 3 Kindern (9,1 %) um mehr als 2 Stufen abgefallen.

44 Kinder (57,1 %) waren nach 2 Jahren der Erkrankung ICA-negativ geworden.

Bei 1 Kind war der Titer nach 2 Jahren um 1 Stufe angestiegen.

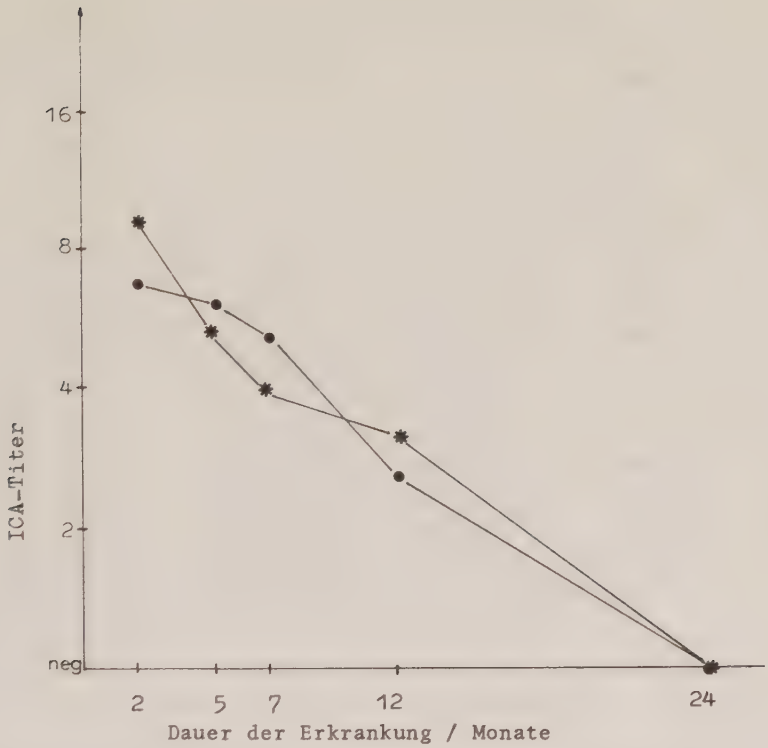

Abb. 7: Der Verlauf des ICA-Titers über eine Zeit von 2 Jahren bei Kindern, die 24 Monate nach Beginn ihrer Erkrankung ICA-negativ waren.

●—● 22 Jungen

✱—✱ 22 Mädchen

Die Häufigkeiten der einzelnen Titer im Verlauf der 2 Jahre zeigt die Abbildung 8.

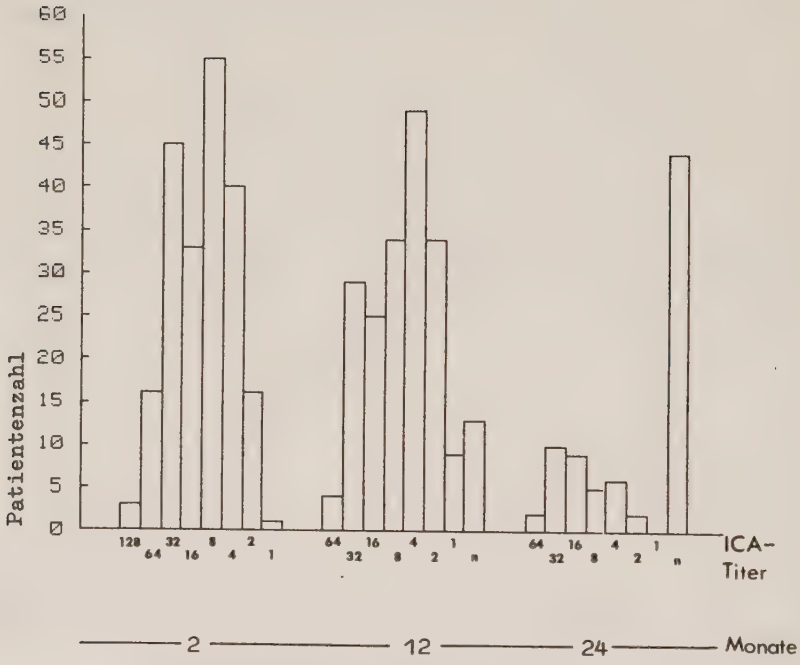

Abb. 8: Die Häufigkeiten der einzelnen ICA-Titer im Verlauf von 2 Jahren nach Beginn der Erkrankung.
n = negativ

3.2.4. Individuelle Kurvenverläufe

Eine differenzierte Verlaufsbeobachtung der Inselzellantikörpertiter bei 126 Kindern über den Zeitraum von einem Jahr ergab folgende charakteristische Verläufe:

18 Kinder (14,3 %) hatten während der 12 Monate einen konstanten ICA-Titer (Abb. 9).

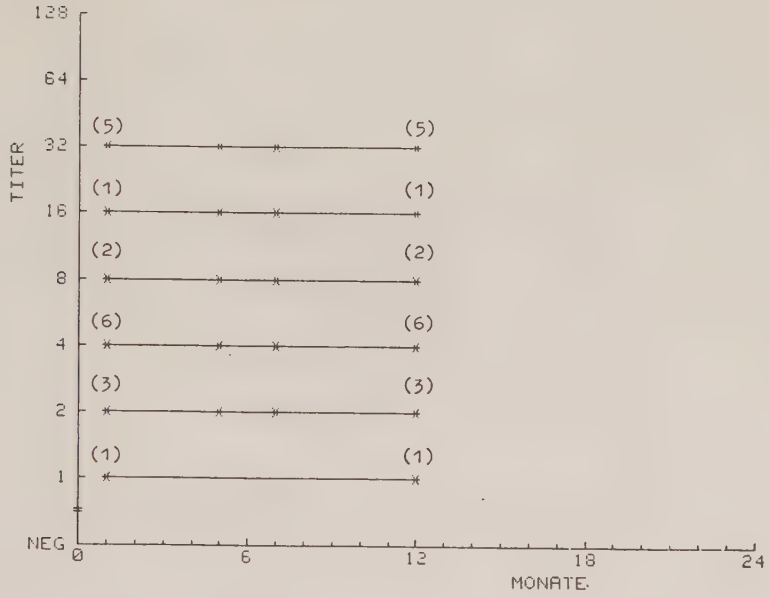

Abb. 9: Bei 18 Kindern änderte sich die Höhe des ICA-Titers während der ersten 12 Monate ihrer Krankheit nicht.
( ) Anzahl der Kinder

Bei 35 Kindern (27,8 %) stagnierte der ICA-Titer über 5 bis 7 Monate und fiel dann ab (Abb. 1o).

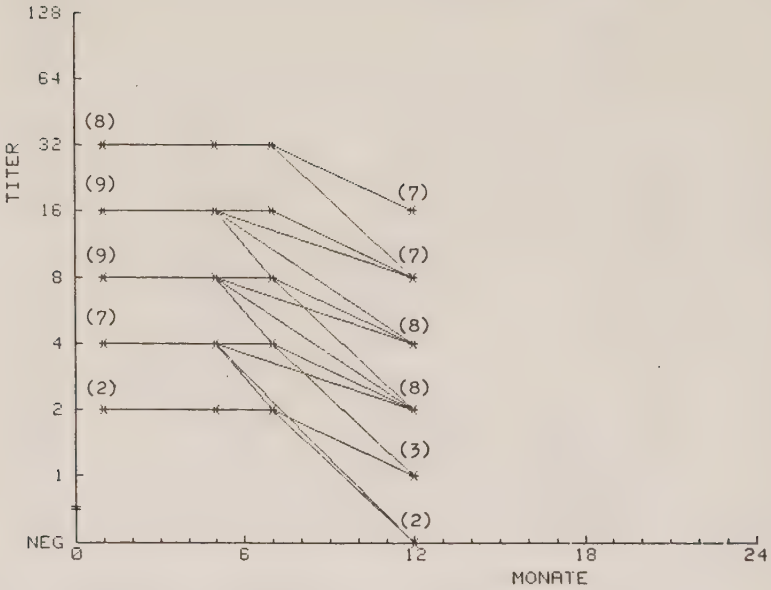

Abb. 1o: ICA-Titerverlauf: Bei 35 Kindern blieb der Titer über 5 bis 7 Monate konstant und fiel dann ab.

In 25 Fällen (19,8 %) fiel der Titer in den ersten 5 bis 7 Monaten ab und änderte sich dann nicht mehr (Abb. 11).

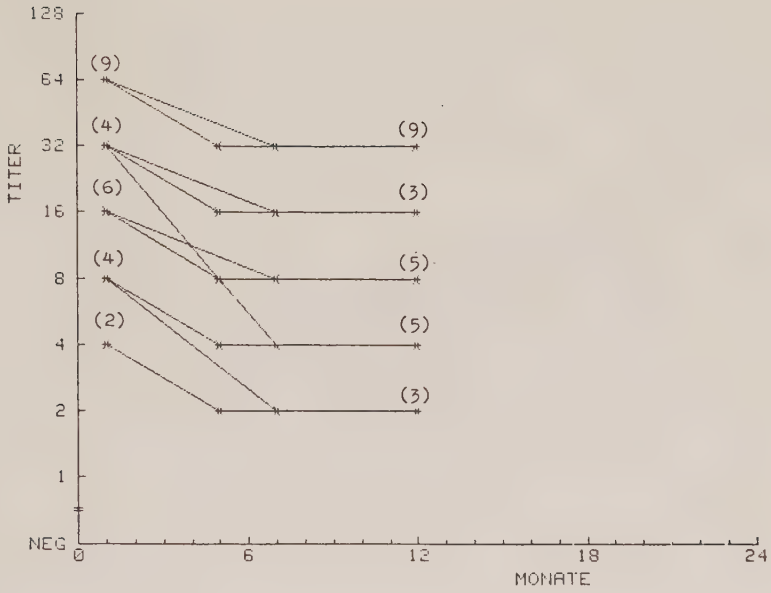

Abb. 11: Bei 25 Kindern fiel der Titer in den ersten 5 bis 7 Monaten ab, anschließend blieb die Titerhöhe konstant.

Einen sofortigen Abfall des Titers gab es bei 26 Patienten (2o,6 %) (Abb. 12).

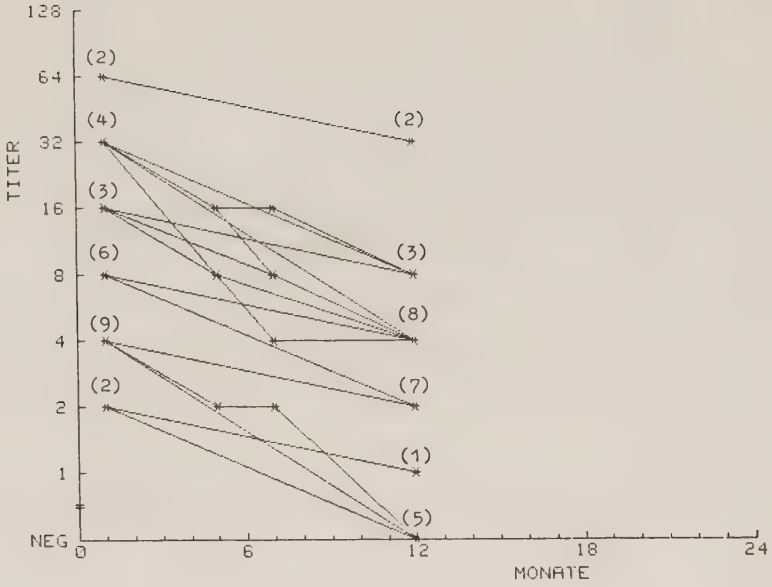

Abb. 12: Bei 26 Kindern fiel der Titer unmittelbar nach Beginn der Erkrankung ab.

Wie die Abbildungen zeigen, war die Höhe des Ausgangstiters in allen Fällen ganz unterschiedlich. Bei den Verläufen gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. 22 der 126 Kinder konnten keiner der Gruppen zugeordnet werden.

Eine Verlaufsbeobachtung über 2 Jahre zeigte folgende Merkmale:

Bei 9 Kindern (11,7 %) änderte sich die Höhe des Titers in den 24 Monaten nicht. (Abb. 13)

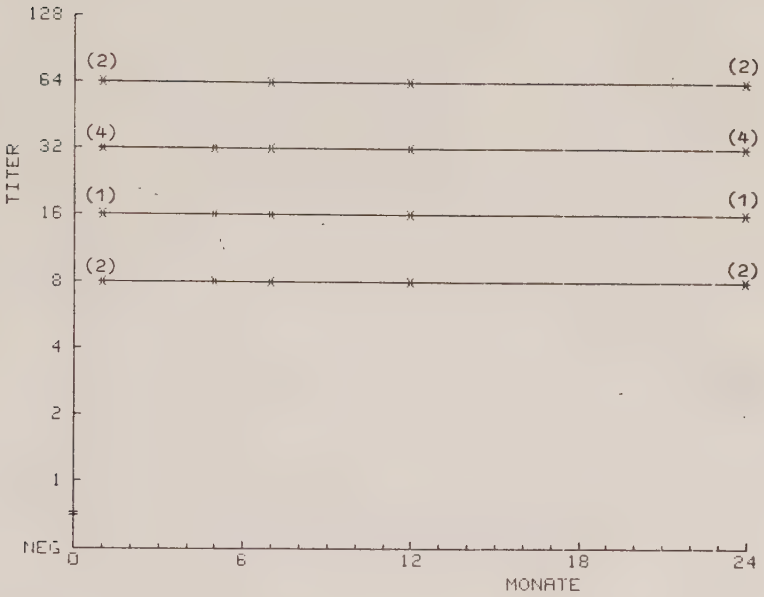

Abb. 13: 9 Kinder hatten im Verlauf der 24 Monate einen konstant hohen ICA-Titer.

11 Kinder (14,3 %) hatten über einen Zeitraum von 12 Monaten einen konstanten Titer, der dann abfiel (Abb. 14).

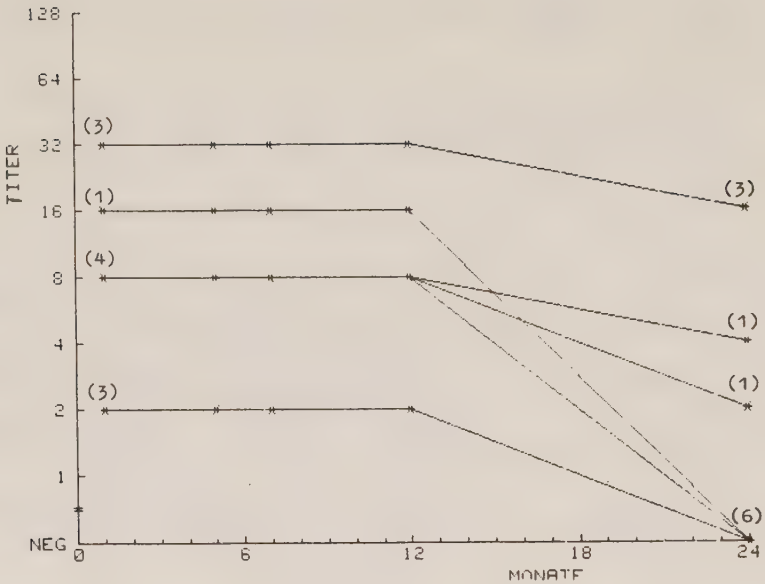

Abb. 14: 11 der Kinder hatten im Verlauf des ersten Jahres ihrer Erkrankung einen konstanten ICA-Titer, dann fiel der Titer ab.

Bei 17 von 77 Kindern (22,1 %) war die Titerhöhe innerhalb der ersten 5 bis 7 Monate der Krankheit konstant und fiel dann ab (Abb. 15).

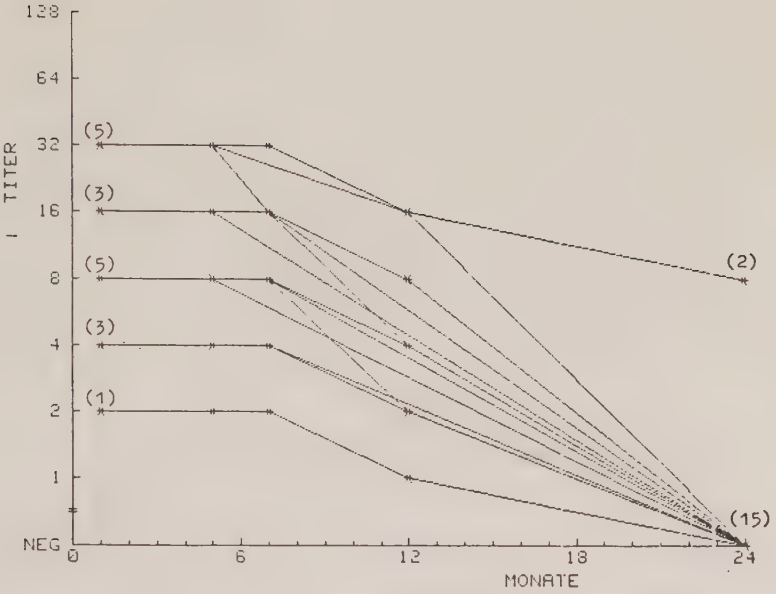

Abb. 15: 17 Kinder hatten im Verlauf der ersten 5 bis 7 Monate eine konstante Titerhöhe, dann fiel der Titer ab.

Bei 19 Kindern (24,7 %) fiel der ICA-Titer sofort nach Beginn der Erkrankung ab (Abb. 16).

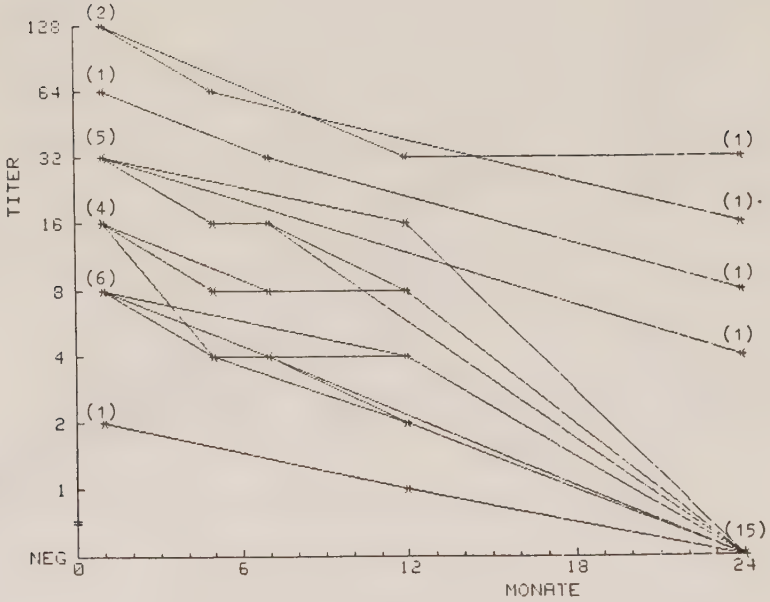

Abb. 16: Einen sofortigen Abfall des ICA-Titers ergab die Untersuchung bei 19 Kindern.

Das Verhältnis Jungen : Mädchen war in allen Fällen annähernd gleich.

21 der 77 Kinder konnten keiner der Gruppen zugeordnet werden.

4. DISKUSSION

4.1. Inselzellantikörper

Inselzellantikörper (ICA) wurden zuerst bei Diabetikern mit Polyendokrinopathien beobachtet (7, 59). Lendrum et al (51) widerlegten 1975 mit ihren Beobachtungen die Behauptung, daß ICA nur bei Patienten mit weiteren Autoimmunerkrankungen auftreten: 51 (48,6 %) der 1o5 untersuchten Patienten hatten kurz nach der Manifestation des Diabetes Inselzellantikörper. Nur 1o der ICA-positiven Kinder wiesen zusätzlich Schilddrüsen- und Magenschleimhaut-Antikörper im Serum auf.

Viele Arbeiten haben inzwischen diese Befunde bestätigt, mit dem Ergebnis, daß ICA mit einer Häufigkeit von 6o - 9o % zu Beginn des Typ I Diabetes gefunden werden (44, 49, 5o, 56, 61). Die Prävalenz sinkt mit zunehmender Dauer der Erkrankung auf 45 % nach 1 Jahr, auf 2o - 4o % nach 3 bis 5 Jahren und auf 5 - 15 % nach 1o bis 2o Jahren Diabetes (11, 44).

Die einzelnen Aussagen bezüglich der ICA - Prävalenz sind z. T. unterschiedlich, u.a. bedingt durch verschieden lange Intervalle zwischen der Manifestation des Diabetes und der Blutabnahme zur ICA - Bestimmung und dem Alter der untersuchten Patienten (ältere Patienten haben eine niedrigere ICA - Prävalenz). Die Abnahme der ICA - Häufigkeit ist bei Patienten unter 15 Jahren nicht so augenscheinlich (52).

Eine nicht unerhebliche Rolle spielt sicher auch die noch fehlende Standardisierung der Methodik, die ein reproduzierbares Arbeiten und einen besseren Vergleich zwischen

verschiedenen Labors ermöglichen würde.

In der vorliegenden Arbeit waren die ICA - Inzidenz (87 %) und z. T. die ICA-Persistenz (76 % ICA-positiv nach 1 Jahr, 37 % ICA-positiv nach 24 Monaten) höher als in vergleichbaren Untersuchungen bei jungen Typ I Diabetes Patienten mit einem Beobachtungsbeginn zum Zeitpunkt der Manifestation der Erkrankung oder unmittelbar danach (19, 49, 51, 54, 56, 65, 71, 82).

Lendrum et al (51) fanden bei 79 % (51 ICA-positive Kinder und 32 Fälle mit einer schwachen Inselfluoreszenz, die sie nicht als ICA-positiv beurteilten) Patienten unter 18 Jahren Inselzellantikörper.

Untersuchungen von Müntefering et al (65) ergaben, daß 7o % der von ihnen untersuchten Patienten (das Alter: 5 bis 3o Jahre) innerhalb 3 Monaten nach Manifestation der Krankheit Inselzellantikörper hatten.

Pujol - Borrell et al (71) fanden bei 76 % der untersuchten Kinder (das Durchschnittsalter: 12, 7 Jahre) ICA.

Kolb et al (49) hatten in ihrem Kollektiv eine ICA - Inzidenz von 83 %. Nach 1 Jahr waren noch 75 % der untersuchten Kinder ICA-positiv.

Stroheker (82) fand bei 83 % der untersuchten Patienten Inselzellantikörper in Serumproben, die 8 Wochen nach Manifestation des Diabetes entnommen worden waren. Die Mehrzahl der Kinder war unter 16 Jahre alt. Nach 1 Jahr waren in einer wiederholten Untersuchung 4 von 35 (11,4 %) ursprünglich ICA-positiven Kindern inzwischen ICA-negativ geworden. Kolb und Stroheker untersuchten dabei ein erstes Teilkollektiv des in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patientengutes.

Lernmark et al (56) konnten in einer Untersuchung bei 11 von 17 Kindern (64 %) Inselzellantikörper nachweisen. Nach 3 Monaten waren noch 47 % der Kinder, nach 9 Monaten noch 26 % und nach 18 Monaten 25 % der Untersuchten ICA-positiv.

Das Ergebnis der Untersuchung von Crossley et al (19) war, daß 12 von 21 Kindern (57 %) Inselzellantikörper hatten. Nach 12 Monaten waren 4 dieser Kinder ICA-negativ geworden. Nach 2 Jahren waren von 7 ursprünglich ICA-positiven Kindern noch bei 4 Kindern Inselzellantikörper nachweisbar. Die ICA-Titer der 12 Kinder variierten von 2 bis 16, der häufigste Wert war zu Beginn der Erkrankung und nach 12 Monaten 2, nach 24 Monaten 4. Der Median war 4 für persistierende und fallende ICA-Titer.

Lendrum et al (51) bestimmten folgende Titerwerte: 4o (3 Patienten), 2o (8 Patienten), 1o (13 Patienten) und unter 1o (27 Patienten).

In der vorliegenden Arbeit umfaßte der Inselzellantikörpertiter zu Beginn der Erkrankung Werte von 1 bis 128, der häufigste Wert war 8. Nach 2 Jahren hatten sich 2 Gruppen differenziert: Patienten mit einem Ausgangstiter unter 8, sie waren in der Mehrzahl nach 2 Jahren ICA-negativ geworden und Patienten mit einem Anfangstiter größer/gleich 8 und einer hohen ICA-Persistenz.

Bottazzo et al (8) nahmen 2 Typen der insulinabhängigen Diabetes an, dessen gemeinsames immunologisches Merkmal Inselzellantikörper sind:

Typ I a - charakterisiert durch eine virale (?) Ätiologie, ein Manifestationsalter unter 3o Jahren, nur vorübergehende Produktion von Inselzellantikörpern.

Typ I b - charakterisiert durch eine Verbindung mit anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen, einer hohen Inzidenz anderer Autoantikörper, hohen und persistierenden Inselzellantikörpertitern. Die Manifestation ist in jedem Alter möglich.

Bersani et al (2) schrieben diesem I b-Typ zusätzlich eine erhöhte B-Lymphozytenzahl im peripheren Blut zu.

Inselzellantikörper reagieren mit mikrosomalen Strukturen des Zytoplasmas aller endokrinen Zellen der Inseln (1o). Das Antigen selbst konnte bis heute nicht identifiziert werden. ICA gehören ausschließlich der IgG-Klasse an. Der größte Teil der Inselzellantikörper bindet Komplement (5, 11, 75).

Da die Inselzellantikörper ein Merkmal für die Inselzellschädigung bei einem Typ I Diabetes sind, ist untersucht worden, ob es eine Beziehung zwischen dem Vorhandensein von ICA und einer funktionellen Inselzellschädigung gibt.

Der Typ I Diabetes ist durch eine fehlende oder unzureichende Insulinsekretion gekennzeichnet.

Ein indirektes Maß für die Sekretionsleistung der B-Zelle ist das C-Peptid, ein dem Insulin äquimolar assoziiertes Sekretionsprodukt des Pankreas.

Hendriksen et al (4o) bestimmten als quantitatives Maß der B-Zell-Sekretionskapazität ein Serum C-Peptid (Konzentration von C-Peptid im Nüchternserum) größer/ gleich o,o7 pmol/ml.

Untersuchungen haben ergeben, daß die Rest-B-Zellfunktion beim Typ I Diabetes während der ersten zwei Jahre der Krankheit nahezu gleich bleibt und dann nach 1o Jahren Erkrankung auf ca. 15 % sinkt (6o). Patienten mit einer hohen Serum C-Peptidkonzentration haben allgemein einen niedrigeren Bedarf an exogenem Insulin (28) und eine stabilere Stoffwechsellage (37, 8o). Eine persistierende B-Zellfunktion scheint mit einer geringeren Inzidenz diabetischer Spätkomplikationen, wie proliferative Retinopathie verbunden zu sein (25).

Morphometrische Studien an Inseln juveniler Diabetiker kurz nach Manifestation der Erkrankung ergaben eine Hyperplasie und Hypertrophie der A-, D- und HPP-Zellen, dagegen eine reduzierte Zahl der B-Zellen (34, 68). Metabolische Studien bestätigten diese Befunde (78). Die Untersuchungsbefunde von Tiengo et al (84) ergaben bei ICA positiven Typ I Diabetikern eine erhöhte Glukagon- und eine niedrige Insulinsekretion. Keine direkte Beziehung zwischen einer ICA Prävalenz bei Patienten mit oder ohne eine restliche B-Zellfunktion zeigten die Untersuchungen von Madsbad et al (61), Elliott et al (27) und Crossley et al (19).

Es ist bis heute nicht möglich eine Aussage darüber zu machen, ob die Inselzellantikörper die Ursache oder die Konsequenz der B-Zellschädigung sind.

4.2. HLA-Antigene

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß der Typ I Diabetes primär positiv mit HLA- DR 3 und -DR 4, sowie negativ mit -DR 2 assoziiert ist. Häufig vorkommende Genkomplexe sind HLA-DR 3 mit -B8 und -A1, HLA-DR 4 mit -B 15, -Cw 3 und -A 2 und HLA-DR 2 mit -B7 und -A3 (4). HLA-DR 2 gilt als protektives Gen bezüglich der Entwicklung eines Typ I Diabetes, was sich u.a. in einer höheren Inzidenz meßbarer C-Peptidwerte ausdrückt (57).

Mit Blutproben der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurden im Labor des St.-Elisabeth-Krankenhauses in Essen unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. J. Bertrams HLA-Typisierungen durchgeführt.

Für das vorliegende Kollektiv ergab sich, daß die HLA-Antigene B 8, B 15 und B 18 bei diabetischen Kindern im Vergleich zu Gesunden mit erhöhter Häufigkeit vorkommen, HLA-B 7 dagegen eine geringe Prävalenz hat (Tab. 9).

HLA-	Total (n = 359)	Gesunde Kontrollpersonen n = 536)+	P-Wert
B 7	51 (14,5 %)	118 (22,o %)	o,o5
B 8	137 (38,2 %)	99 (18,5 %)	o,o5
B 15	1o9 (3o,4 %)	69 (12,9 %)	o,o5
B 18	54 (15,o %)	62 (11,6 %)	n.2.

Tab. 9: Die Häufigkeiten der HLA-Antigene B 7, B 8, B 15 und B 18 bei 359 Typ I Diabetes Patienten und 536 gesunden Kontrollpersonen.

+Bertrams und Baur (3)

Dies entspricht Beobachtungen in anderen Kollektiven (1, 4, 14, 15, 58, 67).

Die Verteilung der HLA-Typen auf ICA-positive und ICA-negative Kinder ist in Tabelle 1o gezeigt. Die geringe Zahl der ICA-negativen Kinder läßt keine statistisch gesicherten Aussagen zu. Als Tendenz ergibt sich ein erhöhtes Vorkommen von B 8 und B 18 bei ICA-negativen Kindern (Tab. 1o).

HLA-	ICA-positive Kinder (n = 31o)	ICA-negative Kinder (n = 49)
B 7	47 (15,2 %)	5 (1o,2 %)
B 8	112 (36,1 %)	25 (51,o %)
B 15	98 (31,6 %)	11 (22,4 %)
B 18	42 (13,5 %)	12 (24,5 %)

Tab. 1o: Die Häufigkeiten der HLA Antigene B 7, B 8, B 15 und B 18 bei ICA-positiven und ICA-negativen Kindern zu Beginn der Erkrankung.

Kinder, die über 1 bis 2 Jahre ICA-positiv bleiben, wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den HLA-Typen verglichen mit dem Gesamtkollektiv auf (Tab. 11). Als Tendenz ergibt sich ein geringeres Vorkommen von HLA-B 7 sowie ein erhöhtes Auftreten von HLA-B 8 bei ICA-Persistenz.

HLA-	ICA-positive Kinder zu Beginn der Erkrankung (n = 31o)	nach 1 Jahr (n = 145)	nach 2 Jahren (n = 24)	ICA-Persistenz nach 1 Jahr	P-Wert	nach 2 Jahren	P-Wert
B 7	47 (15,2 %)	23 (15,9 %)	2 (8,3 %)	48,9 %	n.s.	4,2 %	n.s.
B 8	112 (36,2 %)	59 (4o,7 %)	9 (37,5 %)	51,8 %	n.s.	8,o %	n.s.
B 15	98 (31,6 %)	42 (28,9 %)	7 (29,2 %)	42,8 %	n.s.	7,1 %	n.s.
B 18	42 (13,5 %)	18 (12,4 %)	3 (12,5 %)	42,8 %	n.s.	7,1 %	n.s.

Tab. 11: Die HLA-Antigen Häufigkeiten B 7, B 8, B 15 und B 18 bei persistierenden ICA 1 Jahr und 2 Jahre nach Beginn der Krankheit.

Der Inselzellantikörpertiter war zu Beginn der Erkrankung bei den Kindern am höchsten, die HLA-B 8-positiv waren. Den niedrigsten Titer hatten die Kinder, die HLA-B 7-positiv waren. Nach einem Jahr Krankheit waren wiederum die ICA-Titer bei HLA-B 7-positiven Kindern am niedrigsten und bei B 8-positiven am höchsten (Tab. 12).

	ICA Titer zu Beginn der Krankheit		ICA Titer nach 1 Jahr		Titerabfall (%)
HLA-	n		n		
B 7	27	7,4	15	3,2	56,8
B 8	58	11,4	23	5,9	48,2
B 15	42	9,4	23	5,4	42,6
B 18	2o	1o,5	13	4,7	53,3

Tab. 12: Die HLA-Antigene -B 7, -B 8, -B 15 und -B18 und die entsprechenden ICA Titer zu Beginn der Erkrankung und nach 1 Jahr Krankheit.

Der ICA-Titerabfall im Verlauf des ersten Jahres der Erkrankung war bei allen HLA-Typen ähnlich (Tab. 13).

ICA-Status 1 Jahr nach Beginn der Krankheit	Total n	HLA- B 7 n	B 8 n	B 15 n	B 18 n
Keine Veränderung der Titerhöhe	18	5	8	6	6
Titerabfall um 1-2 Stufen	44	9	14	14	8
ICA-negativ geworden	4	1	2	2	0

Tab. 13: Die HLA-Antigene -B7, -B 8, -B 15 und -B 18 und die ICA Titerveränderungen nach 1 Jahr Krankheit.

Die Untersuchungen von Christy (14), Irvine et al (43, 46), Morris et al (64) und Nerup et al (67) ergaben, daß die ICA-Häufigkeiten bei HLA-B 8-positiven Typ I Diabetikern höher ist als bei Patienten mit anderen HLA-Typen. Außerdem ergab sich eine Assoziation zwischen der Persistenz von ICA bzw. hoher ICA-Titer und einer erhöhten Häufigkeit von HLA-B 8 (15, 44, 46, 64).

Ludwig et al (58) beobachteten zunächst in einem kleinen Patientenkollektiv eine erhöhte HLA-B 8 Häufigkeit bei ICA-positiven Patienten gegenüber ICA-negativen. Nach einer Erhöhung der Patientenzahl wurde das Ergebnis korrigiert: Eine Beziehung zwischen ICA und HLA-B 8 war bei kurzer Diabetesdauer nicht mehr nachweisbar. Erst bei Patienten mit einer Inselzellantikörperpersistenz über 1o Jahre bestand weiterhin eine signifikante Korrelation mit dem HLA-Antigen-B 8.

Im Gegensatz dazu konnten Crossley et al (19), Cudworth et al (21), Elliott et al (27) Lendrum et al (53) und Richens et al (74) keine Korrelation zwischen der Gegenwart von Inselzellantikörpern und bestimmten HLA-Phänotypen feststellen.

Auch die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen keine erhöhte Prävalenz des HLA-B 8 bei ICA-positiven gegenüber ICA-negativen Patienten an.
Rotter et al (76) proklamierten 2 Formen des Typ I Diabetes:

A - eine Form, eng mit dem HLA-Antigen B 8 assoziiert,
einer erhöhten Prävalenz der D 3-Allele,
einer erniedrigten B 7 Häufigkeit und
einer erhöhten Prävalenz von ICA und zellvermittelter Immunität.

B - eine Form, eng mit dem HLA-Antigen B 15 assoziiert,
einer erhöhten Prävalenz der D 4- und Cw 3 Allele und
einer Antikörperbildung gegen exogenes Insulin.

4.3. Das Manifestationsalter

Die Altersverteilung der untersuchten Typ I Diabetiker zeigte zwei Gipfel der Häufigkeit: 6 und 11 - 12 Jahre. Das Hauptmanifestationsalter der Mädchen betrug 11 Jahre, das der Jungen 12 Jahre.

Die Mehrzahl der Untersuchungen ergab einen Manifestationsgipfel bei 5 und 11 Jahren (6, 32). Christau et al (13) fanden bei ihren Untersuchungen eine Häufung des Erkrankungsbeginn bei 7 bis 9 und bei 12 bis 14 Jahren, wobei Mädchen früher erkrankten als Jungen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 667 insulinabhängige Diabetiker innerhalb 2 Monate nach der Manifestation ihrer Erkrankung mittels der indirekten Immunfluoreszenz auf Antikörper gegen das endokrine Pankreas untersucht.

581 (87,1 %) dieser Patienten waren Inselzellantikörper positiv, 86 (12,9 %) hatten keine Inselzellantikörper.

Die ICA Persistenz betrug nach 1 Jahr der Krankheit 89 %, nach 2 Jahren 42,4 %.

Bei 132 ICA-positiven Kindern wurde der Titer bestimmt.

Der durchschnittliche Titerwert der Jungen war 1o, der der Mädchen 11. Nach 1 Jahr Krankheit war der Titer bei den Jungen um 48 %, bei den Mädchen um 53 % abgefallen.

Nach 2 Jahren Erkrankung hatten sich 2 Gruppen gebildet:

1. Kinder, die nach 2 Jahren noch ICA-positiv waren. Der Titerabfall betrug bei den Jungen 41 %, bei den Mädchen 5o %.

2. Kinder, die nach 2 Jahren ICA-negativ waren.

Nach 12 Monaten Krankheit hatte sich bei 24 Kindern (19 %) die ICA-Titerhöhe nicht geändert. Bei 69 Kindern (54,8 %) war der Titer um 1 Stufe, bei 23 Kindern (18,2 %) um 2 und mehr Stufen abgefallen, 7 Kinder (5,5 %) waren ICA-negativ geworden.

24 Monate nach Erkrankungsbeginn gab es bei 11 Kindern (33,3 %) keine Veränderung in der ICA-Titerhöhe. 14 Kinder (42,4 %) hatten einen Titerabfall um 1 Stufe, 7 Kinder (21,2 %) um 2 und mehr Stufen. 44 Kinder (57,1 %) waren ICA-negativ geworden.

Zu Beginn der Erkrankung waren die HLA-Antigene B 8, B 15 und B 18 bei den diabetischen Kindern höher, HLA-B 7 war geringer als bei gesunden Kontrollpersonen.

Die ICA-Persistenz über 1 und 2 Jahre ergab eine erhöhte Häufigkeit von HLA-B 8 und ein geringeres Vorkommen von B 7.

Am Anfang der Krankheit hatten die Kinder, die HLA-B 8 positiv waren den höchsten ICA-Titer, den niedrigsten diejenigen, die HLA-B 7-positiv waren. Nach 1 Jahr waren die ICA-Titer bei HLA-B 8-positiven Kindern am höchsten, bei B 7-positiven Kindern am niedrigsten.

Der ICA-Titerabfall war bei allen HLA-Typen ähnlich.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARTA, L., SIMON, S.: Role of HLA-8 and Bw 15 antigens in diabetic children. N. Eng. J. Med. 296, 397 (1977)

2. BERSANI, P., ZANCO, P., PADOVAN, D., BETERLE, C.: Lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetics. Diabetologia 2o, 47-5o (1981)

3. BERTRAMS, J., BAUR, M.: HLA - A, B, Bf three point association of 1,o72 haplotypes in a German population. Tissue Antigens 14, 317 - 324 (1979)

4. BERTRAMS, J., SODOMANN, P., GRIES, F.A., SACHSSEE, B., JAHNKE, K.: Die HLA-Assoziation des insulinpflichtigen Diabetes mellitus, Typ I. Dtsch. med. Wschr. 1o6, 927 - 932 (1981)

5. BETTERLE, C., CARETTO, A., TIENGO, A., TREVISAN, A.: Complement-fixing islet-cell antibodies in type I diabetes and in susceptible patients with autoimmune diseases. Lancet 1, 1418 - 1419 (198o)

6. BLOOM, A., HAYES, T.M., GAMBLE, D.R.: Register of newly diagnosed diabetic children. Br. Med. J. 3, 58o - 583 (1975)

7. BOTTAZZO, G.F., FLORIN-CHRISTENSEN, A., DONIACH, D.: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 2, 1279 - 1283 (1974)

8. BOTTAZZO, G.F., DONIACH, D., POUPLARD, A.: Humoral autoimmunity in diabetes mellitus. Acta Encocrinol. Copenhagen 83 Suppl. 2o5, 55 - 61 (1976)

9. BOTTAZZO, G.F., LENDRUM, R.: Separate autoantibodies to human pancreatic glucagon and somatostatin cells. Lancet 2, 873 - 876 (1976)

1o. BOTTAZZO, G.F., DONIACH, D.: Islet-cell antibodies (ICA) in diabetes mellitus. (Evidence of an autoantigen common to all cells in the islet of Langerhans). Ric. Clin. Lab. 8, 29 - 38 (1978)

11. BOTTAZZO, G.F., DEAN, B.M., GORSUCH, A.N., CUDWORTH, A.G., DONIACH, D.: Complement-fixing islet-cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active beta-cell damage. Lancet 1, 668 - 672) (198o)

12. CHAMPSAUR, H., DUSSAIX, E., SAMOLYK, D., FABRE, M., BACH, CH., ASSAN, R.: Diabetes and coxsackie virus B 5 infection. Lancet 1, 251 (198o)

13. CHRISTAU, B., KROMANN, H., ORTVED ANDERSEN, O., CHRISTY, M., BUSCHARD, K., ARNUNG, K., HOJLAND KRISTENSEN, I., PEITERSEN, B., STEINRUD, J., NERUP, J.: Incidence, seasonal and geographical patterns of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark. Diabetologia 13, 281 - 284 (1977)

14. CHRISTY, M., NERUP, J., BOTTAZZO, G.F., DONIACH, D., PLATZ, P., SVEJGAARD, A., RYDER, L.P., THOMSEN, M.: Association between HLA - B 8 and autoimmunity in juvenile diabetes mellitus. Lancet 2, 142 - 143 (1976)

15. CHRISTY, M., GREEN, A., CHRISTAU, B., KROMANN, H., NERUP, J., PLATZ, P., THOMSEN, M., RYDER, L., SVEJGAARD, A.: Studies of the HLA system and insulindependent diabetes mellitus. Diabetes Care 2, 2o9 - 214 (1979)

16. CRAIGHEAD, J.: The Role of viruses in the pathogenesis of pancreatic disease and diabetes mellitus. Prog. med. Virol. 19, 161 - 214 (1975)

17. CRAIGHEAD, J.: Current views on the etiology of insulindependent diabetes mellitus. N. Eng. J. Med. 299, 1439 - 1445 (1978)

18. CRAIGHEAD, J.: Viral diabetes in man and experimental animals. Am. J. Med. 7o, 127 - 134 (1981)

19. CROSSLEY, J., JAMES, A.G., ELLIOTT, R.B., COLLEEN, C., BERRYMAN, C., EDGAR, B.W.: Residual ß-cell function and islet cell antibodies in diabetic children. Pediatr. Res. 15, 62 - 65 (1981)

20. CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C.: Genetic susceptibility in diabetes mellitus: analysis of the HLA association. Br. Med. J. 2, 846 - 848 (1976)

21. CUDWORTH, A.G., GAMBLE, D.R., WHITE, G.B.B., LENDRUM, R., WOODROW, J.C., BLOOM, A.: Aetiology of juvenile-onset diabetes. A prospective study. Lancet 1, 385 - 388 (1977)

22. DEL PRETE, G.F., BETTERLE, C., PADOVAN, D., ERLE, G., TOFFOLO, A., BERSANI, G.: Incidence and significance of iselt-cell autoantibodies in different types of diabetes mellitus. Diabetes 26, 9o9 - 915 (1977)

23. DIPPE, S.E., BENNETT, P.H., MILLER, M., MAYNARD, J.E.: Lack of causal association between coxsackie B 4 virus infection and diabetes. Lancet 1, 1314 - 1317 (1975)

24. DOBERSEN, M.J., SCHARFF, J.E., GINSBERG-FELLNER, F., NOTKINS, A.L!: Preferential lysis of beta cells by islet cell surface antibodies. Diabetologia 21, 264 (Abstract) (1981)

25. EFF, Ch., FABER, O., DECKERT, T.: Persistent insulin secretion, assessed by plasma C-peptide estimation in long-term juvenile diabetics with a low insulin requirement. Diabetologia 15, 169 - 172 (1978)

26. EL-HAGRASSY, M.M.O., BANATVALA, J.E., COLTART, D.J.: Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in patients with cardiac and other diseases. Lancet 2, 116o - 1162 (198o)

27. ELLIOTT, R.B., CROSSLEY, J.R., BERRYMAN, C.C., JAMES, A.G.: Partial preservation of pancreatic ß-cell function in children with diabetes. Lancet 2, 1 - 4 (1981)

28. FABER, O.K., BINDER, C.: B-cell function and blood glucose control in insulin dependent diabetics within the first month of insulin treatment. Diabetologia 13, 263 - 268 (1977)

29. FORREST, J.M., MENSER, M.A., BURGESS, J.A.: High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. Lancet 2, 332 - 334 (1971)

3o. GAMBLE, D.R., PATH, M.C., KINSLEY, M.L., FITZGERALD, M.G., BOLTON, R., TAYLOR, K.W.: Viral antibodies in diabetes mellitus. Br. Med. J. 3, 627 - 63o (1969)

31. GAMBLE, D.R., TAYLOR, K.W., CUMMING, H.: Coxsackie viruses and diabetes mellitus. Br. Med. J. 4, 26o - 262 (1973)

32. GAMBLE, D.R., TAYLOR, K.W.K.W.: Epidemiological background to diabetes. Acta Endocrinol. Copenhagen 83, Suppl. 2o5, 161 - 165 (1976)

33. GEPTS, W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 14, 619 - 633 (1965)

34. GEPTS, W., MEY, J.D., MARICHAL-PIPELEERS, M.: Hyperplasia of "pancreatic polypeptide"-cells in the pancreas of juvenile diabetics Diabetologia 13, 27 - 34 (1977)

35. GLADISCH, R., HOFMANN, W., WALDHERR, R.: Myokarditis und Insulitis nach Coxsackie-Virus-Infekt. Z. Kardiol. 65, 837 - 849 (1976)

36. GONEN, B., GOLDMAN, J., BALDWIN, D., GOLDBERG, R.B., RYAN, W.G., BLIX, P.M., SCHANZLIN, D., FRITZ, K.J., RUBENSTEIN, A.H.: Metabolic control in diabetic patients, Effect of insulin-secretory reserve (measured by plasma C-peptide levels) and circulating insulin antibodies. Diabetes 28, 749 - 753 (1979)

37. GRAJWER, L.A., PILDES, R.S., HORWITZ, D.L., RUBENSTEIN, A.H.: Control of juvenile diabetes mellitus and its relationship to endogenous insulin secretion as measured by C-peptide immunoreactivity. J. Pediatr. 90, 42 - 48 (1977)

38. HAZRA, D.K., SINGH, R., WAHAL, P.K., LAHIRI, V., GUPTA, M.K., JAIN, N.K., ELHENCE, B.R.: Coxsackie antibodies in young asian diabetics. Lancet 1, 877 (1980)

39. HELMKE, K., OTTEN, A., WILLEMS, W.: Islet cell antibodies in children with mumps infection. Lancet 2, 211 - 212 (198o)

4o. HENDRIKSEN, C., FABER, O.K., DREJER, J., BINDER, C.: Prevalence of residual B-cell function in insulin-treated diabetics evaluated by the plasma C-pept ide response to intravenous glucagon. Diabetologia 13, 615 - 619 (1977)

41. HIERHOLZER, J.C., FARRIS, W.A.: Follow-up of children infected in a coxsackie-virus B-3 and B-4 outbreak: no evidence of diabetes mellitus. J. Infect. Dis. 129, 741 - 746 (1974)

42. IMMICH, H.: Medizinische Statistik F.K. Schattauer Verlag. Stuttgart - New York (1974)

43. IRVINE, W.J., GRAY, R.S., McCALLUM, C.J.: Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. Lancet 2, 1o97 - 11o2 (1976)

44. IRVINE, W.J., McCALLUM, C.J., GRAY, R.S., CAMPBELL, C.J., DUNCAN, L.J.P., FARQUHAR, J.W., VAUGHAN, H., MORRIS, P.J.: Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coesistent autoimmune disease, and HLA type. Diabetes 26, 138 - 147 (1977)

45. IRVINE, W.J.: Classification of idiopathic diabetes. Lancet 1, 638 - 641 (1977)

46. IRVINE, W.J., MARIO, U.D., FEEK, C.M., GRAY, R.S., TING, A., MORRIS, P.J., DUNCAN, L.J.P.: Autoimmunity and HLA antigens in insulin-dependent (type i) diabetes. J. Clin. Lab. Immunol. 1, 1o7 - 11o (1978)

47. JENSON, A.B., ROSENBERG, H.S., NOTKINS, A.L.: Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infections. Lancet 2, 354 - 358 (198o)

48. KAWAMURA, A.: Fluorescent antibody techniques and their applications. University of Tokyo press 1977.

49. KOLB, H., STROHEKER, M., BIENER, J., GRÜNEKLEE, D., MÜNTEFERING, H., GRIES, F.A.: Analysis of the persistence of islet cell antibodies and islet cell type-specific antibodies in type I diabetic children. In: Autoimmune aspects of endocrine disorders, A. Pinchera, D. Doniach, G.F. Fenzi, L. Baschieri (Hrsg.) Academic Press, London 198o 291 - 293

5o. KOLB, H., GRIES, F.A.: Diabetes und Autoimmunität. Internistische Welt 1 12 - 19 (1981)

51. LENDRUM, R., WALKER, G., GAMBLE, D.R.: Islet-cell antibodies in juvenile diabetes mellitus of recent onset. Lancet 1, 88o - 883 (1975)

52. LENDRUM, R.: Discussion
Acta Encocrinol. Copenhagen 83 Suppl. 2o5, 62 (1976)

53. LENDRUM, R., WALKER, G., CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C., GAMBLE, D.R.: HLA-linked genes and islet-cell antibodies in diabetes mellitus. Br. Med. J. 1, 1565 - 1567 (1976)

54. LENDRUM, R., WALKER, G., CUDWORTH, A.G., THEOPHANIDES, C., PYKE, D.A., BLOOM, A.,GAMBLE, D.R.: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus. Lancet 2, 1273 - 1276 - (1976)

55. LERNMARK, A., FREEDMAN, Z.R., HOFMANN, C., RUBINSTEIN, A.H., STEINER, D.F., JACKSON, R.L., WINTER, R.J., TRAISMAN, H.S.: Islet-cell surface antibodies in juvenile diabetes mellitus. N. Eng. J. Med. 299, 375 - 38o (1978)

56. LERNMARK, A., HÄGGLÖF, B., FREEDMAN, Z., IRVINE, J., LUDVIGSSON, J., HOLMGREN, G.: A prospective analysis of antibodies reacting with pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetic children. Diabetologia 2o, 471 - 474 (1981)

57. LUDVIGSSON, J., SÄFWENBERG, J., HEDING, L.G.: HLA-types, C-peptide and insulin antibodies in juvenile diabetes. Diabetologia 13, 13 - 17 (1977)

58. LUDWIG, H., SCHERNTHANER, G., MAYR, W.R.: Inselzellantikörper beim juvenilen Diabetes mellitus. Dtsch. Med. Wschr. 1o2, 1221 - 1224 (1977)

59. MACCUISH, A.C., BARNES, E.W., IRVINE, W.J., DUNCAN, L.J.P.: Antibodies to pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetics with coexistent autoimmune disease. Lancret 2, 1529 - 1531 (1974)

6o. MADSBAD, S., FABER, O.K., BINDER, C., McNAIR, P., CHRISTIANSEN, C., TRANSBOL, I.: Prevalence of residual beta-cell function in insulin-dependent diabetics in relation to age at onset and duration of diabetes. Diabetes 27, 262 - 264 (1978)

61. MADSBAD, S., BOTTAZZO, G.F., CUDWORTH, A.G., DEAN, B., FABER, O.K., BINDER, C.: Islet-cell antibodies and beta-cell function in insulin-dependent diabetics. Diabetologia 18,45 - 47 (198o)

62. MENSER, M.A., FORREST, J.M., HONEYMAN, M.C., BURGESS, J.A.: Diabetes, HLA antigens, and congenital rubella. Lancet 2, 15o8 - 15o9 (1974)

63. VON MEYENBURG, H.: Ueber "Insulitis" bei Diabetes. Schweiz. Med. Wschr. 7o, 557 - 557 (194o)

64. MORRIS, P.J., VAUGHAN, H., IRVINE, W.J., McCALLUM, F.J., GRAY, R.S., CAMPBELL, C.J., DUNCAN, L.J.P., FARQUHAR, J.W.: HLA and pancreatic islet cell antibodies in diabetes. Lancet 2, 652 - 653 (1976)

65. MÜNTEFERING, H., BIENER, J., HILLEBRAND, E.: Autoantibodies to islet cells in juvenile diabetics. Diabetologia 12, 511 (1976)

66. NATIONAL DIABETES DATA GROUP : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28, 1o39 - 1o57 (1979)

67. NERUP, J., PLATZ, P., ANDERSEN, O.O., CHRISTY, M., EGEBERG, J., LYNGSOE, J., POULSEN, J.E., RYDER, L.P., THOMSEN, M., SVEJGAARD, A.: HLA, autoimmunity and insulin-dependent diabetes mellitus. The genetics of diabetes mellitus. Berlin, Springer-Verlag 1976 S. 1o6 - 114

68. ORCI, L., BAETENS, D., RUFFNER, C., AMHERDT, M., RAVAZZOLA, M., STUDER, P., MALAISSE-LAGAE, F., UNGER, R.H.: Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin-cortaining D-cells in diabetes. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 73, 1338 - 1342 (1976)

69. PLATZ, P., JAKOBSEN, B.K., MORLING, N., RYDER, L.P., SVEJGAARD, A., THOMSEN, M., CHRISTY, M., KROMANN, H., BENN, J., NERUP, J., GREEN, A., HAUGE, M.: HLA-D and -DR antigens in genetic analysis of insulin dependent diabetes mellitus. Diabetologia 21, 1o8 - 115 (1981)

7o. PLOTKIN, S.A., KAYE, R.: Diabetes mellitus and congenital rubella. Pediatrics 46, 65o - 651 (197o)

71. PUJOL-BORRELL, R., RICHART, C., MARTIN, C., MARTINEZ-VAZQUES, J.M., BOTTAZZO, G.F.: Islet-cell antibodies in Spanish diabetics. Lancet 2, 268 - 269 (1978)

72. PUJOL-BORRELL, R., BOTTAZZO, G.F., KHOURY, E.L., DONIACH, D.: Detection of autoantibodies directed against plasma membrane of human fetal islet cell in culture in type I diabetes. Diabetologia 19, 3o8 (198o) (Abstract)

73. RAYFIELD, E.J., SETO, Y.: Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus. Diabetes 27, 1126 - 1139 (1978)

74. RICHENS, E.R., QUILLEY, J., HARTOG, M.: Immunological features of juvenile onset diabetic patients correlated to HLA type. Clin. exp. Immunol. 36, 198 - 2o4 (1979)

75. RILEY, W.J., NEUFELD, M., McLAREN, N.K.: Complement-fi xing islet-cell antibodies: a separate species. Lancet 1, 1133 (198o)

76. ROTTER, J.I., RIMOIN, D.L.: Heterogeneity in diabetes mellitus - update, 1978 Evidence for further genetic heterogeneity within juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 27, 599 - 6o8 (1978)

77. SACHS, J.A., CUDWORTH, A.G., JARAQUEMADA, D., GORSUCH, A.N., FESTENSTEIN, H.: Type I diabetes and the HLA-D locus. Diabetologia 18, 41 - 43 (198o)

78. SAITO, S., OSHIMA, I., ISHIMARU, K., SASAI, K., SHIRAKAWA, N., SUEHIRO, F., CHIKAMORI, K.: Secretion of C-peptide, insulin and glucagon in patients with metabolic or endocrine disorders in childhood. Excerpta medica, International Congress Series No. 468, S. 19o - 198 (1979)

79. SCHMIDT, M.B.: Ueber die Beziehung der Langerhans'schen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. Münch. Med. Wschr. 49, 51 - 54 (1902)

80. SHIMA, K., TANAKA, R., MORISHITA, S., TARUI, S., KUMAHARA, Y., NISHIKAWA, M.: Studies on the etiology of "brittle diabetes" Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. Diabetes 26, 717 - 725 (1977)

81. SOLOW, H., HILDALGO, R., SINGAL, D.P.: Juvenile-onset diabetes: HLA-A, -B, -C, and -DR alloantigens. Diabetes 28, 1 - 4 (1979)

82. STROHEKER, M.: Humorale Inselzell-Antikörper bei insulinabhängigen Diabetikern. Med. Dissertation 1980, Universität Düsseldorf.

83. SULTZ, H.A., HART, B.A., ZIELENZNY, M., SCHLESINGER, E.R.: Is mumps virus an etiologic factor in juvenile diabetes mellitus? Journal Pediatrics 86, 654 - 656 (1975)

84. TIENGO, A., DEL PRETE, G.F., NOSADINI, R., BETTERLE, C., GAROTTI, C., BERSANI, G.: Insulin and glucagon secretion in diabetic and non-diabetic patients with circulating islet cell antibodies. Diabetologia 13, 451 - 458 (1977)

85. WISLOCKI, L.C.: Acute pancreatitis in infectious mononucleosis.
N. Eng. J. Med. 275, 322 - 323 (1966)

86. YOON, J-W., AUSTIN, M., ONODERA, T., NOTKINS, A.L.: Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis.
N. Eng. J. Med. 3oo, 1173 - 1179 (1979)

Mein Dank gilt allen, die bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren:

Herrn Prof. Dr. Kolb für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Peschke für die Überlassung der HLA-Daten.

Herrn Dipl. Ing. A. Marguet für die Entwerfung des Graphik-Programmes,

Frau K. Rolbach, die mich in die Technik einführte.

Lebenslauf

29. 8. 1945	geboren in Dassow/Mecklenburg
1952 - 1956	Besuch der Volksschule in Duisburg
1956 - 1962	Besuch der Realschule in Duisburg
1962 - 1965	Lehre als Einzelhandelskaufmann in Duisburg
1966 - 1968	Besuch der staatl. anerkannten Lehranstalt für MTA in Duisburg
1968 - 1972	Tätigkeit als MTA
1972 - 1976	Besuch des Abendgymnasiums in Duisburg
1976 - 1983	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606